ITEM 319 : DECISION THERAPEUTIQUE PERSONNALISEE

REGLES GENERALES DE PRESCRIPTION

Pharmacologie

Pharmaco-cinétique

= Cinétique des concentrations plasmatiques : **absorption, distribution, métabolisme** et **élimination**
- **Biodisponibilité** = vitesse et fraction de la dose de médicament administrée qui atteint la circulation sanguine
- **Volume apparent de distribution** : limité au secteur intravasculaire, ou de distribution plus large (médicaments à forte diffusion)
- **Fixation aux protéines plasmatiques** : fraction libre (active)/fraction liée
- **Voies métaboliques impliquées** : isoenzymes hépatiques des cyctochromes P450, Pgp…
- **Demi-vie d'élimination**

➔ En cas d'implication de transporteurs d'influx ou d'efflux dans l'une des phases pouvant donner lieu à une saturation du processus : **pharmacocinétique non linéaire** (les concentrations n'augmentent pas proportionnellement avec la dose administrée)

Paramètres	
	- **Concentration résiduelle** = avant ré-administration du médicament - **Concentration au pic** - **Aire sous la courbe des concentrations** (ASC ou AUC)

Pharmaco-dynamique

= Effets thérapeutiques souhaités (efficacité) et effets toxiques indésirables (sécurité) du médicament sur l'organisme : **effet clinique, biologique** ou **sur un paramètre intermédiaire**
- **Marge thérapeutique** = intervalle des doses ou des concentrations correspondant à l'efficacité souhaitée pour un niveau de toxicité acceptable

Eléments à prendre en compte

Liés au patient

- **Age** : vulnérabilité pour les âges extrêmes
- **Sexe** : risques spécifiques (notamment pour la femme en âge de procréer)
- **IMC** : adaptation de la posologie au poids
- **Comorbidité** et **traitements** : risques d'interaction
- **Grossesse** éventuelle et terme
- **Fonction rénale :** adaptation des posologies
- **Maladie hépatique** : adaptation des posologies (moins précises que pour la fonction rénale)
- **Allergies connues** à certains médicaments
- **Niveau socio-économique** : prix du médicament, remboursement, mutuelle complémentaire
- **Fonction intellectuelle** : compréhension, observance
- **Habitudes alimentaires**, **toxiques** (alcool, tabac), **automédication**
- **Terrain génétique (pharmacogénétique)**

Liés à la maladie

- **Diagnostic certain**
- **Objectif cliniquement pertinent** : traitement symptomatique, curatif, palliatif, préventif, substitutif ou à visée diagnostique

Liés au médicament

- **Niveau de preuve** de la démonstration et de son indication
- **Pharmacocinétique** : biodisponibilité orale, interaction avec l'alimentation (prise à distance ou pendant les repas), volume de distribution, fixation protéique (si **> 90%** (**AVK, AINS**…) : nombreux risques d'interaction), métabolisme hépatique (et induction/inhibition), demi-vie d'élimination (élimination complète en 5 demi-vies), élimination rénale, digestive ou mixte
- **Pharmacocinétique** : indication, contre-indications, précautions, effets indésirables
- **Marge thérapeutique**
- **Interactions médicamenteuses** (avec des traitements prescrits et automédication)

ADAPTATION A UNE INTERVENTION CHIRURGICAL OU UN GESTE INVASIF PROGRAMMÉ

ANTIAGREGANT PLAQUETTAIRE

- La plupart des gestes sont réalisables sous **aspirine** : sauf neurochirurgie, chirurgie périmédullaire ou intra-oculaire
- La plupart des gestes invasifs ou chirurgicaux ne sont pas réalisables sous **bi-anti-agrégation plaquettaire**

➙ Une **endoscopie digestive à visée diagnostique** (± biopsies superficielles) peut être fait sous **bi-antiagrégation**

	Risque thrombotique majeur ➙ Bi-antiagrégation plaquettaire Stent nu **< 4 semaines** ou actif **< 6 mois** SCA **< 6 semaines**	**Risque thrombotique faible** ➙ Monothérapie antiagrégant
Risque hémorragique faible ou modéré	- Maintien de la bi-anti-agrégation - Report du geste - Discuter l'arrêt du 2ème antiagrégant	- Maintien de la monothérapie
Risque hémorragique élevé	➙ Non réalisable sous bi-antiagrégation - Report du geste - Arrêt du 2ème antiagrégant	- Maintien de l'aspirine - Poursuite d'une monothérapie par clopidogrel ou substitution par aspirine

Arrêt d'un antiagrégant	- **Clopidogrel/ticagrélor** : délai d'arrêt de **5 jours** avant l'acte invasif - **Prasugrel** : délai d'arrêt porté à **7 jours** avant l'acte invasif - **Aspirine** (rarement arrêté) : délai de **5 jours** (voire **3 jours** en cas de risque thrombotique majeur) - Reprise le lendemain de l'acte ± **dose de charge de clopidogrel** si risque thrombotique élevé

AVK

Geste à risque hémorragique faible		= **Réalisable sous AVK** après **contrôle de l'INR** (compris entre 2 et 3) - **Chirurgie cutanée** - **Chirurgie de cataracte** - Certains actes de **chirurgie bucco-dentaire** : soins conservateurs, détartrage, avulsion dentaire simple - **Endoscopie digestive** à visée diagnostique
Geste à risque hémorragique élevé		= Nécessite un arrêt des AVK : **objectif d'INR < 1,5** (ou **< 1,2 en neurochirurgie**)
	Risque thrombo-embolique faible	= FA sans antécédent embolique ou maladie thrombo-embolique à risque modéré - **Arrêt des AVK** en pré-opératoire sans relai par héparine - **Reprise des AVK** dans les **24 à 48h** après l'intervention - Anticoagulation par héparine à dose curative si reprise des AVK impossible
	Risque thrombo-embolique élevé	= Valve mécanique, FA avec atcd embolique, maladie thrombo-embolique à haut risque - Arrêt des AVK à **J-5** (Previscan®, Coumadine®) ou **J-4** (Sintrom®) avant l'intervention - Relai par **héparine à dose curative** (HNF ou HBPM) à **J-3** avant l'intervention - Arrêt de l'héparine à **J-1** : à **24h** si HBPM, à **8-12h** si HNF SC ou à **4-6h** si HNF IVSE - Contrôle de l'INR le soir avant l'intervention : **vitamine K** *per os* si INR > 1,5 - Reprise de **l'héparine à dose curative** > **6h** si risque hémorragique contrôlé - Reprise de **l'héparine à dose préventive** > **6h** si risque hémorragique non contrôlé, avec passage à dose curative dès que possible - **Relais par AVK** le plus rapidement possible (dès J1 si possible)

AOD

Geste à risque hémorragique faible	- Arrêt du traitement **24h** avant le geste - Reprise du traitement à **> 6h** après le geste
Geste à risque hémorragique élevé	- Arrêt du traitement **3 jours** avant le geste (ou 4 jours avant si dabigatran) - Si risque thrombotique élevé : relais **héparine à dose curative** dans les **12-24h** suivant l'arrêt - Reprise du traitement **> 6h** après l'opération si risque hémorragique contrôlé

Autres

Médicaments cardio-vasculaires	**- β-bloquant, inhibiteur calcique, statine, dérivé nitré, amiodarone** : poursuivi - **Diurétique** : non pris le matin de l'intervention - **IEC/ARA2** : - **Arrêt** à 12-24h avant l'intervention si prescrit à visée anti-hypertensive - **Poursuivi** si prescrit en traitement de fond de l'insuffisance cardiaque
Corticoïdes	- Maintien et reprise précocement après l'intervention - **Opothérapie substitutive par hydrocortisone** : à 25 à 75 mg/j si chirurgie mineure/modérée ou à 50 mg/6h si chirurgie majeure, jusqu'à 48-72h en post-opératoire
Antidiabétique	- **Metformine** (risque d'acidose lactique) : chirurgie modérée/majeure ou acte invasif nécessitant l'injection de PDC ➙ arrêt dans les 12-24h avant l'acte et reprise dans les 48h - **Autres ADO** : arrêt la veille au soir et le matin (risque d'hypoglycémie lors du jeun)

- **Anti-parkinsonien, anti-épileptique, psychotrope** : poursuivi
- **Jeun pré-opératoire** : prise orale des traitements habituels avec un verre d'eau 2h avant intervention

PHARMACO-GENETIQUE

- **Pharmacogénétique** = étude de l'influence du génotype sur la réponse au médicament (**phénotype**) afin d'en anticiper l'efficacité ou la tolérance et d'individualiser le traitement en termes de molécule, posologie ou traitements associés
- **Pharmaco-génomique** = variations interindividuelles des séquences génétiques (**génotype**)

Impact des mutations

Gènes cibles

= Gènes codant pour des enzymes du métabolisme, des transporteurs membranaires et des récepteurs des médicaments, faisant l'objet d'un polymorphisme se traduisant par des différences phénotypiques dans l'intensité et/ou la cinétique de l'effet des médicaments

Patient à risque

= Patients situés aux extrémités de la distribution de l'intensité d'un effet thérapeutique ou indésirable :
- **Métaboliseur lent** : porteur de 2 allèles déficients (**PM = *poor metabolizer***)
- **Métaboliseur intermédiaire** : normal (**EM = *extensive metabolizer***)
- **Métaboliseur rapide** : porteur de copies multiples d'allèles actifs (**UM = *ultra metabolizer***)

Cytochrome P450

- 2C9 (25% des médicaments) : mutation 2 ou 3 → 6% de métaboliseurs lents
- 2C19 (20% des médicaments) : - Mutation 2 ou 3 → 2% de métaboliseurs lents
  - Mutation 17 → 4% de métaboliseurs rapides
- 2D6 (10% des médicaments) : - Mutation 3-6, 9, 10, 41 → 8,5% de métaboliseurs lents
  - Mutation 1-2 xN → 2% de métaboliseurs rapides

Impact quantitatif

- Mesure de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique chez les sujets mutés (AUC^{PM} ou AUC^{UM}) et sauvages (AUC^{EM}) : variation d'un facteur 2 à 3 par rapport aux sujets EM
- Retentissement sur l'effet du médicament = selon la relation concentration-effet et l'intensité de l'effet observé chez les patients EM : modification d'intensité ou de fréquence des effets variable d'un facteur 2-3

Limites

- La prédiction de la concentration ne permet pas une prédiction directe absolue des effets : variabilité des effets pour une concentration donnée, marge d'incertitude de la prédiction de concentration

Intérêts

- **Eviter l'emploi d'un médicament** : aminoside chez les patients prédisposés à la surdité, statine et myopathie (OATP1B1), codéine et effet antalgique (CYP2D6)…
- **Assurer l'efficacité du traitement** : éradication d'*H. pylori* par IPP-antibiotiques chez le métaboliseur rapide CYP2C19…
- **Réduire la prescription d'examens complémentaires de suivi** : prescription d'INR sous AVK…

Exemple pour la gestion des AVK

- La dose d'ACK est corrélée aux génotypes 2C9 et VKORC1
- La connaissance du génotype 2C9 et VKORC1 permet de réduire les hospitalisation pour toute cause dans les 6 premiers mois de traitement et de 30% les hospitalisations pour saignement ou thrombose
- Le génotypage permettrait d'éliminer l'influence du polymorphisme sur le délai pour atteindre un INR stable et sur le risque de saignement

En pratique

= Recommandation de génotypage dans le RCP avant l'instauration de traitement
- **Abacavir** : recherche de l'allèle **HLA B*5701**
- **Carbamazépine** : recherche de l'allèle **HLA B*5701** et **HLA A*3101**

→ L'allèle HLA B*5701 augmente le risque d'hypersensibilité : x 8 pour l'abacavir, x 8-60% pour la carbamazépine
- **Azathioprine** et **6-mercaptopurine** : recherche de **mutation du gène TPMT** (TPMT*2, 3A, 3B et 3C)

→ Impact sur la toxicité : réduction de 30-50% de la dose pour les hétérozygotes et de 90% pour les homozygotes

Oncogénétique

= Détermination des caractéristiques de chaque tumeur afin de préciser le diagnostic, d'identifier les anomalies en cause et de les traiter par une thérapie ciblée
- **Séquençage à haut débit** : recherche de mutations responsables ou induites par la tumeur → carte d'identité tumorale

→ 17 thérapies ciblées peuvent être prescrites en France : cancer du sein, de l'estomac, du colon, du poumon, leucémie myéloïde chronique, leucémie aiguë lymphoblastique, tumeur stromale gastro-intestinale…

Objectifs

- **Thérapeutique adaptée à chaque patient** : meilleure efficacité de prise en charge et meilleure qualité de vie (moins d'effets indésirables des thérapies ciblées par rapport aux chimiothérapies)
- **Marqueurs d'efficacité des traitements** et de **pronostic de la maladie**

SUJET OBESE

Obésité

Particularités		= Modification de la pharmacocinétique et pharmacodynamie par rapport au sujet normal - Non modifiée de façon linéaire avec le poids - Difficile à prédire : ajustement sur le poids non systématique
Modalités de prescription		= Variable selon le médicament, cité dans le RCP - Choix de la **posologie initiale** : dépend de **l'absorption et de la distribution** du médicament - Choix de la **posologie d'entretien** : dépend **de la distribution et de la clairance** du médicament ➙ Les sujets obèses sont à risque polypathologique : vérifier la fonction rénale et hépatique
	A posologie standard	= Concerne les médicaments ayant une affinité particulière pour un tissu, quelque soit la distribution, et les médicaments à marge thérapeutique non étroite - En cas de non efficacité : ne pas augmenter au-delà des doses recommandées ➙ changement de classe ou ajout de traitement (identique à la population générale)
	A posologie adaptée au **poids**	= Concerne les molécules **lipophiles** : distribution homogène dans l'organisme - Dose d'entretien variable selon les mécanismes d'élimination - En cas de marge thérapeutique étroite : surveillance rapprochée
	Adaptée à la **surface corporelle**	= Concerne les médicaments à distribution augmentée davantage du fait d'une distribution dans les tissus non adipeux : molécules **hydrophiles**, **chimiothérapie**

Chir bariatrique

- **Technique restrictive** : partition ou exérèse d'une partie de l'estomac - **Technique de malabsorption** : by-pass/shunt de l'intestin grêle de longueur variable	
Effet sur le médicament	= Variable selon les propriétés physico-chimiques, pharmacocinétique et la forme galénique - **Absorption d'un médicament liquide** : augmentée (contact rapide avec la muqueuse intestinale) - Absorption non modifiée au niveau du grêle distal ou du colon (médicament LP) - Baisse de la dégradation au niveau de la barrière intestinale

Conséquences pharmacologiques

Composition corporelle	↗ Masse grasse, ↘ Masse maigre ↗ Volume des organes (rein, cœur, foie)	↗ Volume de distribution et demi-vie (surtout des **médicaments liposolubles**)
	↗ Volume sanguin circulant et débit cardiaque	↗ Filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire
Modification du métabolisme hépatique	↗ Débit sanguin hépatique ↗ Stéatose hépatique Inflammation	↘ Clairance des médicaments à coefficient d'extraction hépatique élevé Modification variable des cytochromes P450 et transporteurs ↗ Clairance des médicaments glucurono-conjugués et sulfo-conjugués
Fixation aux protéines	Dyslipidémie associée	Modification variable de la fraction libre de certains médicaments
Chirurgie restrictive	↗ Vitesse de vidange gastrique des liquides Effet variable sur la vitesse de vidange gastrique des solides	↗ Vitesse d'absorption des médicaments liquides Variable pour les médicaments solides
Chirurgie de malabsorption	↘ Temps de contact avec la muqueuse intestinale ↘ Métabolisme intestinal du médicament	Effet variable sur la quantité d'absorption
Prescriptions associées après chirurgie	Modification du pH digestif	↘ Dissolution des galéniques solides

GROSSESSE - ALLAITEMENT

Modifications physiologiques lors de la grossesse :
- ↗ Métabolisme hépatique et/ou élimination rénale de certains médicaments (**lamotrigine, lévétiracétam, lithium**…) ➝ suivi
- ↗ Passage systémique des médicaments par voie cutanée (surtout au niveau des mains) ou en inhalation
- **Barrière hémato-placentaire** : passage de la plupart des médicaments (sauf de poids moléculaire élevé: **insuline, héparine**…)

Risque selon la période d'exposition	Période péri-implantatoire	= De la conception jusqu'au 12ème jour de grossesse : - Echanges mère-embryon très pauvres - **Loi du « tout ou rien »** : mort embryonnaire ou absence d'effet ➝ Ne s'applique pas aux médicaments ou métabolites actif à demi-vie longue	
	Période embryonnaire	= Du 13ème jour au 56ème jour de grossesse : **organogénèse** - Période de sensibilité maximale aux effets tératogènes : **malformations** ➝ Dans la population générale : risque spontané de malformation majeure = **2 à 3%**	
		Risque majeur (↗ x 2 ou plus)	- **Anticancéreux** : **méthotrexate à fortes doses, cyclophosphamide** - **Acide valproïque** (x 4-5) : anomalie de fermeture du tube neural, craniosténose, hypospadias, cardiopathie, fente faciale, retard de développement - **Mycophénolate** : anomalie des oreilles, fentes faciales, cardiopathie, micrognathie - **Rétinoïde** (isotrétinoïne, acitrétine : 30%): malformation cardiaque, SNC, oreille, thymus - **Thalidomide**, **lénalidomide** (30-40%)
		Risque faiblement majoré	- **AVK** : anomalie osseuse (syndrome des épiphyses ponctuées), hypoplasie du nez - **Carbamazépine** : ↗ faible du risque d'AFTN - **Lithium** : malformation cardiaque (maladie d'Ebstein) - **Phénytoïne**, **phénobarbital** : fente faciale, malformation cardiaque - **Méthotrexate** à faible dose : anomalies squelettiques et crânio-faciales ➝ Diagnostic anténatal fortement conseillé, mais poursuite du traitement possible en l'absence d'alternative thérapeutique
		Risque mal quantifié	- **Carbimazole** : aplasie du cuir chevelu, atrésie des choanes ou de l'œsophage, anomalie de paroi abdominale - **Misoprostol** : syndrome de Moebius - **Topiramate** : fentes faciales
	Période fœtale	= De la fin du 2ème mois jusqu'à l'accouchement : **croissance, maturation** et **différenciation** des organes - **Foetopathie** : mort fœtale in utero, retard de croissance, prématurité, anomalies fonctionnelles temporaires ou définitives (trouble du développement intellectuel, trouble autistique, hémorragie…)	
		Médicaments formellement contre-indiqués	- **AINS** (même en prise unique ou par voie cutanée): risque de fermeture prématurée et complète du canal artériel avec mort in utero, HTAP ou insuffisance cardiaque droite par inhibition de la synthèse de prostaglandine **> 24 SA**, risque d'oligoamnios et d'insuffisance rénale néonatale - **IEC/ARA2** : risque d'oligoamnios et d'insuffisance rénale néonatale, retard d'ossification des os du crâne à partir du 2ème trimestre
	Période néonatale	Surveillance adaptée	- **Psychotrope** : neurologique, digestive et respiratoire - **β-bloquant** (toute forme) : cardiaque, glycémique - **Antithyroïdien de synthèse** : bilan thyroïdien
		Mesures préventives	- **Antiépileptique inducteur enzymatique** : administration maternelle de vitamine K1 en fin de grossesse et chez le nouveau né
Allaitement	Selon la mère	- Eviter les médicaments d'efficacité non démontrée, déconseiller l'automédication - Eviter au maximum les associations médicamenteuses - Signes à surveiller chez le nouveau-né : diarrhée, ictère, hypotonie, somnolence, courbe de poids…	
	Selon l'enfant	- Selon la prématurité (immaturité métabolique et rénale) ou une pathologie néonatale (déficit G6PD…) - Identifier les interactions possibles avec les médicaments administrés directement au nouveau-né	
	Selon le médicament	➝ Une prise ponctuelle est généralement sans risque - Données sur le passage dans le lait : allaitement généralement possible si passage **< 1%** - Préférer un médicament utilisé en pédiatrie - En l'absence de données sur le passage dans le lait : privilégier un médicament de faible biodisponibilité (topique, inhalé), à forte liaison aux protéines plasmatiques, de demi-vie courte (à prendre juste après la tétée), sans métabolite actif - Eviter les médicaments **très lipophiles**, sous **forme retard** ou **à libération prolongée**	

ENFANT

Voie d' administration	Voie orale	- Chez le nouveau-né : vidange gastrique lente, pH = 3 à 5 ➞ résorption diminuée - Chez le nourrisson : ↘ pH, vidange gastrique rapide ➞ résorption accélérée ➞ Chez l'enfant **< 6 ans** : privilégier les **formes liquides**
	Voie intra-musculaire	- Chez le nouveau-né : à éviter (résorption imprévisible, moindre masse musculaire, risque de lésion du nerf sciatique dans la fesse), ou à la face antéro-latérale de la cuisse si besoin
	Voie rectale	- Résorption aléatoire et mal-connue
	Voie IV	- Privilégiée en néonatalogie : risque d'erreur de dilution, tenir compte du volume mort…
	Voie locale	- **Cutanée** : passage transcutanée élevée (rapport surface corporelle/poids plus élevé, surtout chez le nouveau-né et le nourrisson), immaturité cutanée chez le prématuré - **Nasal** : équivaut à une voie intraveineuse ➞ contre-indication des vasoconstricteurs en pédiatrie - **Ophtalmique** : passage systémique élevé
Distribution	- **Masse grasse** beaucoup plus faible chez le nouveau-né : 15% à terme, 1% chez le prématuré - **Eau extracellulaire** augmentée les 1ère années de vie : 45% du poids total - **Barrière hémato-encéphalique** immature : diffusion dans le LCR et le SNC - **Liaison aux protéines plasmatiques diminuée** < 1 an : ↗ la fraction libre du médicament - **Volume de distribution** augmenté chez le nouveau-né et le nourrisson : peut nécessiter une dose unitaire rapportée au poids plus élevée que chez l'adulte	
Elimination	Métabolisme hépatique	= **Immaturité hépatique** à la naissance (accentuée chez le prématuré) - ↗ la demi-vie plasmatique des médicaments à métabolisme hépatique - Vitesse de maturation variable selon la voie métabolique
	Elimination rénale	= **Immaturité rénale** à la naissance - Filtration glomérulaire comparable à l'adulte à l'âge de 2 semaines - Mécanisme de transport tubulaire efficace à l'âge de 2 mois ➞ Risque de surdosage pour les médicaments à élimination rénale
Pharmacodynamique	Immaturité de l'organe cible	La réponse pharmacologique dépend : - Du **nombre de récepteurs** : ↘ site de liaison de la digoxine chez le nouveau-né… - De la **fonctionnalité des récepteurs** ➞ Le SNC est particulièrement fragile chez le nouveau-né et le nourrisson, surtout en cas de troubles hydro-électrolytiques (hypocalcémie, hypoglycémie) ou de fièvre
	Particularités	- **Maturation** et **croissance** : peuvent être affectés par certains médicaments (corticoïdes…) - **Fluoroquinolone** : toxicité articulaire (surtout sur les grosses articulations) - **Rétinoïdes** : épaississement des os longs et ossification des cartilages de conjugaison
Prescription en pédiatrie	Prescription hors AMM	= Pour les médicaments réservés à l'adulte ou sans mention particulière chez l'enfant ➞ associée à un risque supérieur de survenue d'effet indésirable grave - Recherche de risque réel prouvé chez l'enfant : **RCP** (souvent peu informatif), **publications** - En l'absence de mention particulière, sans risque réel : prescription possible chez l'enfant - Choix de la posologie admise par la communauté pédiatrique - En l'absence de forme galénique pédiatrique : **déconditionnement** (source d'erreur)
	Règles de prescription	- Préférer une adaptation à la **surface corporelle** (mieux corrélée aux fonctions organiques que le poids) : calcul de la surface corporelle selon la taille, le poids et l'âge par la **formule de Boyd** ou par **nomogramme** - Posologie généralement calculée à partir des recommandations chez l'adulte, de manière proportionnelle (souvent inexacte) ➞ Risque d'imprécision majoré chez le nourrisson < 6 mois

SUJET AGÉ

Sujet âgé = âge **> 75 ans** ou **> 65 ans si poly-pathologique**
→ Population à risque : risque d'hospitalisation pour effet indésirable médicamenteux 7 fois supérieur à la population jeune

Terrain	- Interférence des **maladies associées** : cardio-vasculaire, rénale, hépatique, neuro-psychiatrique - Evaluation de **l'état somatique** : poids, état nutritionnel, hydratation, fonction rénale - Evaluation de **l'état cognitif** et du **contexte social** (isolement) à risque de mauvaise observance - Recherche **d'interactions** dans la liste des médicaments réellement pris par le patient (dont l'automédication) - Vérifier la bonne compréhension des modalités d'administration et d'adaptation du traitement par le malade
Prescription	- S'assurer de la nécessité de la prescription médicamenteuse et de l'absence d'alternative non médicamenteuse - Comparer le risque d'accident iatrogène ou de retentissement sur la qualité de vie au bénéfice attendu : ↗ de la fréquence de certains effets indésirables (toxicité digestive des AINS, tendinopathie sous fluoroquinolone…), ↘ de l'efficacité de certains médicaments (carvédilol > 70 ans, thrombolyse d'un IDM > 75 ans…) - Limiter la poly-médication : privilégier des médicaments traitant plusieurs maladies, hiérarchiser les indications - Privilégier les médicaments ayant le meilleur rapport bénéfice/risque et les plus connus chez les sujets âgés - Ne pas prescrire de médicament d'efficacité discutable ou non prouvée (« proposé dans », « utilisé dans » ou « traitement symptomatique de » dans le RCP, SMR faible ou insuffisant) - Tenir compte de la pharmacocinétique des médicaments : voie et demi-vie d'élimination, degré de fixation à l'albumine plasmatique, existence de métabolites actifs, principales interactions - Adapter la posologie des médicaments prescrits : à l'insuffisance rénale (formule de Cockroft et Gault), à l'insuffisance hépatique, début à faible dose et augmentation progressive des doses (« *start low, go slow* »)… - S'assurer de l'administration aisée des médicaments : adapté à un trouble de déglutition (écrasement) ou du comportement (flacon à ouverture sécurisée), limiter le nombre et les horaires d'administration, utilisation d'un pilulier

INSUFFISANCE RENALE

Gravité		- Calcul du DFG par la **formule de Cockroft et Gault** : imprécise (surtout chez le sujet âgé ou obèse) mais utilisée comme référence pour l'adaptation posologique (seule mentionnée dans les RCP) ➙ En cas de travaux disponibles avec une autre formule (MDRD, **CDK-EPI**) : à privilégier - Evaluation clinique : **volume extracellulaire**, notamment mesure du **poids**
Effet pharmacocinétique	Biodisponibilité	- **Alcalinisation du pH gastrique** : ↘ absorption de certains médicaments - Impact sur la fonction hépatique : **diminue l'effet de 1er passage hépatique** (↗ biodisponibilité) mais peut également diminuer le taux de liaison aux protéines (↗ effet de passage hépatique)
	Distribution	- **Œdème/ascite** : ↗ du volume de distribution des agents à faible volume de distribution (substances **hydrosolubles** ou **fortement liées aux protéines**) ➙ ↘ concentration plasmatique - **Déshydratation/fonte musculaire** : ↘ du volume de distribution ➙ ↗ concentration plasmatique - **Modification de la liaison aux protéines** (principalement diminution par accumulation de substances en cas d'insuffisance rénale avancée) ± baisse de la concentration d'albumine : ↗ la fraction libre, peut modifier l'élimination hépatique et/ou rénale ➙ Les effets de l'insuffisance rénale sur la distribution sont difficiles à prévoir
	Transformation	- ↘ de 50% de l'expression protéique du **cytochrome P450** - ↘ de 20% de la **glucuroconjugaison** (par ↘ de la clairance des glucuronides)
	Elimination rénale	- **Baisse de la filtration glomérulaire** (variable selon la taille et la charge des molécules, ou la liaison aux protéines) : augmente la demi-vie d'élimination des médicaments à élimination rénale - **Sécrétion/réabsorption tubulaire**
Adaptation	IRC	- **Diminution** des doses : surtout en cas de substance à index thérapeutique étroit et à demi-vie courte - **Espacement** des doses : surtout en cas de substance à index thérapeutique large et à demi-vie longue ➙ Les 2 types d'adaptation peuvent être nécessaire
	IRA	➙ En cas d'IRA, la prévision des effets sur les substances administrées est plus difficile, même après évaluation de la fonction rénale (créatininémie non fiable en aigu) - Adaptation des doses compliquées : à adapter selon le **monitorage de la concentration plasmatique** des médicaments (si disponible)
Néphrotoxicité médicamenteuse	FdR	- Facteurs liés au patient : **maladie rénale, insuffisance rénale aiguë** ou **chronique** ➙ risque accru de surdosage, ischémie tissulaire rénale préalable, production exagérée de dérivés radiculaires en réponse à l'exposition à un néphrotoxique - Facteurs induits par la maladie rénale chronique : **trouble hydro-électrolytique** (hypokaliémie, hypocalcémie, hypercalcémie, hypomagnésémie), **troubles acido-basiques** (urines acides ou basiques), **hypoalbuminémie**
	Prévention	- Correction des troubles de volémie et hydro-électrolytiques, alcalinisation des urines - Adaptation des doses à l'insuffisance rénale - Surveillance de la fonction rénale, du sédiment urinaire et/ou du taux plasmatique de médicament
	Principales classes néphro-toxiques	- Anti-infectieux : **aminoside** (toxicité tubulaire), **amphotéricine B** (toxicité tubulaire, vasoconstriction), **ténofovir, cidofovir, adéfovir** (toxicité tubulaire, tubulopathie), **aciclovir** (précipitation intra-tubulaire), **indinavir, atazanavir** (lithiase), **ciprofloxacine** (immuno-allergique, précipitation), **β-lactamine** (immuno-allergique) - Anti-cancéreux : **sels de platine** (toxicité tubulaire), **ifosfamide** (toxicité tubulaire, tubulopathie), **mitomycine C, gemcitabine** (MAT), **méthotrexate** (précipitation intra-tubulaire), **anti-angiogénique** (toxicité glomérulaire, MAT) - Analgésique : **AINS** (perturbation hémodynamique, immuno-allergique, glomérulopathie), **combinaisons d'antalgiques** (toxicité tubulo-interstitielle à long terme) - Immunosuppresseur : **ciclosporine, tacrolimus** (toxicité vasculaire et tubulo-interstitielle) - Biphosphonate : **pamidronate** (glomérulopathie), **zolédronate** (toxicité tubulaire) - **IEC/ARA2** (perturbation de l'hémodynamique rénale) - **Produit de contraste iodé** (toxicité tubulaire) - **IPP** (néphropathie immuno-allergique, trouble hydro-électrolytique) - **Hydroxy-ethylamidon** HES (toxicité tubulaire)

MALADIE HEPATIQUE

Rôle du foie

= Biotransformation des **médicaments liposolubles** afin de favoriser leur élimination :
- **Phase I** : **système enzymatique des mono-oxygénases** à **cytochrome P450** ➙ **métabolite intermédiaire**
- **Phase II** : **conjugaison, acétylation**… ➙ **métabolite hydrosoluble**

➙ Les capacités des systèmes enzymatiques de phase I et II sont déterminés génétiquement (variabilité inter-individuelle) et peuvent être stimulé ou inhibé par des médicaments ou toxiques

➙ Les systèmes de défense du foie contre les agressions sont altérés par la dénutrition ou l'insuffisance hépatocellulaire

Effet pharmacocinétique

Métabolisation

- ↘ Débit sanguin hépatique et shunts porto-caves ➙ **↘ de l'effet de 1er passage hépatique** : ↗ de concentration des médicaments à fort effet de 1er passage hépatique
- ↘ Métabolise hépatique : ↘ l'efficacité des médicaments administrés sous forme de pro-drogues (peu d'incidence en pratique : famciclovir, certains IEC…)

Médicaments à fort effet de 1er passage hépatique

➙ Diminuer la posologie en cas d'insuffisance hépato-cellulaire

- **Inhibiteur calcique**
- **β-bloquant**
- **Antidépresseur**
- **Antipsychotique**
- **Anxiolytique**
- **Antiparkinsonien**
- **Cisapride**
- **Hypnotique**
- **Morphine**
- **Statine (fluvastatine, lovastatine)**
- **Sumatriptan**

Transport

- Baisse de synthèse de l'albumine : ↗ **fraction libre des médicaments fortement liés aux protéines**

Hépatotoxicité des médicaments

- Déplétion en glutathion : **risque d'hépatotoxicité augmenté** pour certains médicaments

Médicament à hépatotoxicité élevée en cas de cirrhose

- **AINS**
- **Antituberculeux**
- **Antirétroviraux**
- **Azathioprine**
- **Paracétamol**
- **Valproate**
- **Vitamine A**

Adaptation

Hépatopathie aiguë

- Eviter les médicaments à risque de favoriser ou d'induire en **encéphalopathie** : morphinique, psychotropes sédatifs
- Eviter les médicaments à risque d'aggraver l'hépatopathie : paracétamol…

Hépatopathie chronique

- Eviter les médicaments **sédatifs** (risque d'encéphalopathie à posologie habituelle) : psychotropes (notamment benzodiazépines), morphiniques
- Eviter les médicaments **néphrotoxiques** : prévention du syndrome hépato-rénal

Prescription

Insuffisance hépato-cellulaire

Hépatopathie aiguë

➙ Arrêt de toute médication non vitale pour le malade
- Si nécessité de traitement anticoagulant : **arrêt de l'AVK** et relai par **héparine**

Cirrhose

- Contre-indication formelle : - **AINS**
  - **Aminoside** en cas d'ictère
- Contre-indication relative : **colchicine**

Maladie hépatique chronique sans insuffisance hépato-cellulaire

- **Hépatite chronique fibrosante** : - Contre-indication aux **AINS**
  - Eviter les traitements par vitamine A
  - Surveillance rapprochée en cas de traitement par azathioprine, antituberculeux ou antirétroviraux

➙ Aucune autre contre-indication

Adénome hépatique

- Contre-indication : **oestrogènes, androgènes, stéroïdes anabolisants**

INTERACTION MEDICAMENTEUSE

Interaction pharmacodynamique

= Modification de la **réponse pharmacologique** ou **des effets indésirables** de médicaments agissant sur la même cible ou la même fonction physiologique : les concentrations plasmatiques des médicaments reste inchangées
- Risque d'effet indésirable additif
- Augmentation (synergie additive ou potentialisation) ou diminution (antagonisme) de l'effet thérapeutique

Interaction recherchée		- **Antibiotiques** : effet synergiste ou antagoniste - **Antihypertenseurs** : associations synergistes
Interaction délétère	Antagonisme	- **Agoniste dopaminergique antiparkinsonien** et **neuroleptique** (dont anti-émétique) - **Antihypertenseurs** (β-bloquant, diurétique, IEC/ARA2) et **AINS**
	Majoration du risque d'effet indésirable	- **Antiagrégant, AINS** et **anticoagulant** : risque hémorragique majoré - **AINS** et **autre médicament néphrotoxique** : risque d'atteinte rénale majoré - Association à risque de torsade de pointes (par allongement du QT) : **anti-arythmique de classe Ia et III**, **neuroleptiques**, **méthadone**, **dompéridone**… - Association de médicaments hyperkaliémiants : **héparine, cotrimoxazole, IEC/ARA2, AINS, ciclosporine, tacrolimus** - Association de médicaments vasoconstricteurs : **α-mimétique** et **dérivés ergotés** - Association de médicaments agissant sur la transmission sérotoninergique : **IMAO, antidépresseur ISRS, tramadol, linézolide**

Interaction pharmacocinétique

= Modification de la pharmacocinétique d'un médicament par un autre médicament : modifie la concentration plasmatique du médicament (augmentation ou diminution)

Absorption

Modification du pH		= **Anti-acides** et **anti-sécrétoires** (**anti-H2, IPP**) : ↘ l'acidité gastrique - ↘ Absorption : **kétoconazole, atazanavir, inhibiteur de tyrosine-kinase, mycophénolate** - ↗ Absorption : **ralrégravir** (antirétroviral)
Blocage de l'absorption		= **Résine chélatrice**, **pansement gastrique**, **sels de fer** ou de **calcium**, **charbon**, **argile** : diminution de la résorption des médicaments - Chélation par sels de calcium : **biphosphonates**, **fluoroquinolones**, **cyclines** - Chélation par sels de fer : **hormones thyroïdiennes** ➞ Respecter un délai **≥ 2h** entre la prise de ces substances et d'autres médicaments
Modification de la clairance pré-systémique		= **Effet de 1er passage intestinal** : - **Cytochromes P450 3A4 et 3A5** - **Glycoprotéines P** (PgP) : protéines d'efflux au pôle apical limitant l'absorption de certains médicaments) situés au niveau des entérocytes ➞ Inhibiteur du CYP 3A4 ou de la PgP : ↗ la concentration des substrats

	Inhibiteur	Substrats
Inhibition du CYP 3A4	- **Pamplemousse**	- **Antirétroviraux** - Certaines **statines** - Certains **immunosuppresseurs** - **Carbamazépine**
Inhibition de la PgP	- **Amiodarone** - **Clarythromycine** - **Ciclosporine** - **Dronédarone** - **Iraconazole** - **Télithromycine** - **Quinidine** - **Ritonavir** - **Vérapamil**	- **Colchicine** - **Ciclosporine** - **Dabigatran** - **Digoxine** - **Tacrolimus** - **Vinca-alcaloïdes**

Liaison protéique	= Modification transitoire de la concentration du médicament déplacé - Sans conséquence clinique dans la majorité des cas (sauf **lidocaïne** par voie IV)
Elimination rénale	= Modification de l'élimination rénale par modification du pH urinaire ou compétition au niveau de la sécrétion tubulaire - Concerne les médicaments à élimination rénale forte : **digoxine**, **lithium**, **méthotrexate** ➞ Réabsorption rénale du **lithium** : ↗ par **AINS, IEC** et **ARA2** ➞ Elimination rénale du **méthotrexate** : ↘ par **AINS, IPP, ciprofloxacine** et **pénicilline**

Interaction pharmacocinétique

Métabolisme hépatique par les CYP 450

= Système enzymatique exprimé par les entérocytes et le foie : oxyde **95%** des médicaments
- **Inhibition** = phénomène rapide, dose-dépendante : ↗ la concentration plasmatique du substrat
- **Induction** = phénomène retardé en **10 à 15 jours**, dose-dépendant : ↘ la concentration plasmatique du substrat
→ Les principales substances inductrices sont généralement peu spécifiques d'un cytochrome P

Effet positif	- **Boost pharmacologique** des inhibiteurs de protéase par le ritonavir	
Risque de sous-dosage	= Prescription d'un **inducteur du CYP3A4** avec un substrat	
	Sous rifampicine	- **Corticoïdes** : ↗ posologie de 30 à 50% - **Contraception hormonale** : risque d'inefficacité - **Inhibiteurs de protéase anti-VIH** : contre-indiqué - **Imidazolé antifongique** : risque d'inefficacité
Risque de surdosage	= Risque surtout pour les médicaments à marge thérapeutique étroite : - **Ergotisme** : dérivé de l'ergot de seigle - Torsade de pointe : **pimozide, halofantrine, luméfantrine, mizolastine, ébastine** - Néphrotoxicité **: ciclosporine, tacrolimus** - Dépression respiratoire : **triazolam, midazolam, méthadone, oxycodone** - Toxicité musculaire : **simvastatine, atorvastatine** - Cytotoxicité : **alcaloïdes de la pervenche**	

CYP	Inhibiteurs	Inducteurs	Substrats
1A2	Ciprofloxacine Enoxacine Eluvoxamine	Fumée du tabac	Clozapine Théophylline
2C8	Gemfibrozil	**Antiépileptique**: - **Carbamazépine** - **Phénobarbital** - **Phénytoïne** **Anti-infectieux** : - **Rifampicine** ++ - Rifabutine - Griséofulvine **Antirétroviraux** : - Efavirenz - Névirapine **Modafinil** **Millepertuis** ++	Répaglinide
2C9	Amiodarone Fluconazole		Phénytoïne Warfarine, acénocoumarol
2D6	Fluoxétine, paroxétine Quinidine		Codéine Métoprolol Flécaïnide Propafénone
3A4	**Antifongique azolé** : kétoconazole, itraconazole, miconazole, posaconazole, voriconazole **Antirétroviraux** : ritonavir **Macrolide** : clarithromycine, érythromycine, josamycine, télithromycine (sauf **azithromycine** et **spiramycine**) **Amiodarone** **Diltiazem** et **vérapamil** **Jus de pamplemousse**		**Anticancéreux** : inhibiteur de tyrosine-kinase, bortézomib, docétaxel, vinca-alcaloïdes **Antiparasitaire** : halofantrine, luméfantrine **Benzodiazépine** : midazolam, triazolam, zolpidem **Dérivé de l'ergot de seigle** : ergotamine **Immunosuppresseur** : **ciclosporine, sirolimus, tacrolimus** **Morphinique** : alfentanyl, fentanyl, méthadone, oxycodone **Oestroprogestatif** et **progestatif** **Statine** : atorvastatine, simvastatine Avanafil, vardénafi Pimozide **Quinidine** **Rivaroxaban** **Carbamazépine** **Colchicine**

Situations à risque

AVK	- **Surveillance de l'INR** à l'introduction d'un nouveau médicament (notamment d'un antibiotique, surtout fluoroquinolone, macrolide, cycline et cotrimoxazole) - Contre-indication : **miconazole, millepertuis, phénylbutazone** - Précaution avec **AINS** et **aspirine**
ADO	- **Rivaroxaban** et **apixaban** (substrat du CYP3A4) : interaction avec les inducteurs et inhibiteurs - **Dabigatran** (substrat de PgP): contre-indication = **ciclosporine**, **dronédarone**, **itraconazole**, **tacrolimus**
Statine	- **Atorvastatine** et **simvastatine** (substrat du CYP3A4) = risque de **toxicité musculaire** en cas d'inhibiteur enzymatique : macrolide (sauf azithromycine et spiramycine), acide fusidique, antifongique azolé, inhibiteur de protéase, jus de pamplemousse
Niveaux de contrainte	- **Contre-indiqué** : association à ne pas prescrire - **Déconseillé** : association à éviter, sauf en l'absence d'alternative, sous surveillance étroite - **Précaution d'emploi** : association possible en renforçant la surveillance - **A prendre en compte** : simple majoration du risque additif d'effets indésirables